

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～201

課題番号：21580386

研究課題名（和文）薬物動態から見たオピオイドの作用における動物種差の発現機構

研究課題名（英文）Pharmacokinetic analysis of the pharmacodynamic difference of opioids in dogs and cats

研究代表者

西村 亮平（NISHIMURA RYOHEI）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：80172708

研究成果の概要（和文）：

犬ではオピオイド投与による中枢神経系の抑制が強く、意識レベルや活動性の低下および心拍数、呼吸数の減少が用量依存性に発現した。これに対して、猫ではこれらの作用が弱く、さらに侵害刺激遮断作用（鎮痛作用）も犬では用量依存性に強力に得られるのに対し、猫では高用量を用いても強い遮断効果は得られなかった。これらのことからオピオイドの作用には動物種差が存在することが示された。これらの違いは、薬物動態の違いに起因する可能性は低く、オピオイド受容体の分布、機能等の違いによる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Opioids induced dose-dependent antinociceptive effect and depression of conscious level, activity and heart rate and respiratory rate in dogs. In contrast, opioids induced weak antinociceptive effect and less depression of conscious level, activity, heart rate and respiratory rate even at higher dose of opioids in cats. Results of pharmacokinetic analysis have indicated that this pharmacodynamics difference is not caused by pharmacokinetic difference mainly, but rather by difference of the opioid receptor distribution or function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学、臨床獣医学

キーワード：モルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニル、犬、猫、薬物動態、薬力学

1. 研究開始当初の背景

現在の獣医療において、オピオイドは欠かせない鎮痛薬であるが、その作用には動物種

差が大きいとされている。例えば、我々がこれまでに行った研究において、代表的なオピ

オピオイドであるフェンタニルを犬に持続投与した場合、投与中止後の薬剤半減時間が人と大きく異なり、独自の使用方法が必要であることが示されている。しかし、多くの点で詳細は不明なままであり、例えば猫では犬などと異なりオピオイドの投与により興奮状態となりやすいとされているが、その根拠は曖昧なままである。一方、オピオイドの作用に動物種差が生じる原因としては大きく、1) 薬物動態の違い、2) オピオイド受容体・サブタイプの分布域もしくは分布数の違い、3) オピオイド受容体へのリガンド結合後発現する作用の違いが考えられる。例えば、薬物動態に関しては、猫は肝臓におけるグルクロン酸抱合能を欠くため、モルヒネの代謝が他の動物が大きく異なり、主要代謝物である morphine-6-glucuronide (M6G) および morphine-3-glucuronide (M3G) が僅かにしかあるいは全く産生されない可能性がある。人やラットでは、M6Gはモルヒネよりも鎮痛作用が強く、作用時間もやや長いことから、この仮説が正しければ、猫におけるモルヒネの作用には大きな違いが生じる原因となりうる。しかし、薬物動態を始めとして、多くの点が不明なままである。動物種による作用の違いは、オピオイド研究の中で、非常に興味深い問題であるだけでなく、今後種々の動物で麻薬系オピオイドを有用かつ安全に幅広く用いるためにも、その発現機構を十分に解明すべき課題である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) オピオイドの作用にどのような動物種差があるのか、獣医療で最も問題となっている猫と犬を比較することによって明らかにすること、2) オピオイドの作用の違いと薬物動態の違いの関連性を犬と猫で評価することである。

3. 研究の方法

本研究では、オピオイド投与による1) 意識・行動と呼吸・心拍数の変化、2) 侵害刺激遮断効果について犬と猫で比較したのち、犬と猫における各種オピオイドの薬物動態の比較を行った。

1) オピオイド投与による意識・行動と呼吸・心拍数の変化

身体検査および血液検査により健康と判断されたビーグル犬6頭と猫6頭を用い、モルヒネ 0.3mg/kg、0.6mg/kg、1.2mg/kg、2.4mg/kg、フェンタニル 5 μ g/kg、10 μ g/kg、20 μ g/kg、40 μ g/kg あるいは生理食塩水(対照群)を投与した時の活動性、姿勢、意識レベルの変化を観察・記録した。同時に呼吸数・呼吸様式、心拍数、嘔吐、排尿、排便、多幸感示す行動(頭を床や観察者にこすりつける、足踏み)についても記録した。

2-1) オピオイド投与による侵害刺激遮断効果: MAC-BARによる評価

身体検査および血液検査により健康と判断されたビーグル犬6頭と猫6頭を用い、フェンタニル 5 μ g/kg+5 μ g/kg/hr、10 μ g/kg+10 μ g/kg/hr、20 μ g/kg+20 μ g/kg/hr、40 μ g/kg+40 μ g/kg/hr、40 μ g/kg+80 μ g/kg/hr あるいは生理食塩水(対照群)を投与した時の吸入麻酔薬イソフルランの MAC-BAR (MAC-blocking adrenergic responses)の変化を記録した。MAC-BARは、動物に一定の電気刺激を与えたときに心拍数あるいは平均血圧が15%以上変化した時(陽性反応)としなかった時(陰性変化)のイソフルラン濃度の中間値とした。同時に MAC-BAR 測定時の血漿中フェンタニル濃度も測定した。血漿中フェンタニル濃度の測定は、高速液体クロマトグラフ質量分析法(HPLC/MS)によって行った。

2-2) オピオイド投与による侵害刺激遮断効

果：臨床例を用いた評価

2010年5月から11月に東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センターにおいて、イソフルランとフェンタニルを併用した麻酔下でmajor surgeryを行った犬と猫の症例のうち、麻酔前にステロイド、鎮痛薬、鎮静薬を投与されておらず、視床下部-下垂体-副腎系および糖代謝系に明らかな異常がなく、麻酔導入から手術開始までが60分以内であり、手術時間が60分以上であった犬14頭と猫14頭を対象として用い、血清コルチゾール値、血糖値、心拍数、血圧の変化について検討した。

3) 各種オピオイドの薬物動態の比較

身体検査および血液検査により健康と判断されたビーグル犬6頭と猫6頭を用い、フェンタニル 10 μg/kg を静脈内単回投与、モルヒネ 0.6mg/kg を静脈内単回投与、レミフェンタニル 1.5 μg/kg/min を5分間静脈内持続投与した時の薬物動態を評価した。血漿中フェンタニル濃度、血漿中モルヒネおよび代謝物であるM6G、M3G濃度測定、血中レミフェンタニル濃度の測定は、いずれも高速液体クロマトグラフ/質量分析法 (HPLC/MS) を用いて行った。これにより得られたデータから、薬物動態解析プログラムMULTIを用いてコンパートメントモデル解析によって各種薬物動態パラメータを求めた。

4. 研究成果

(1) オピオイドが犬や猫の意識や行動に与える影響

モルヒネ (0.3、0.6、1.2、2.4mg/kg) を静脈内投与すると、犬では用量依存性に活動性の低下が認められ、高用量では腹臥位や横臥位になり意識レベルの低下も認められた。さらに、用量依存性に呼吸抑制や嘔吐が発現した。一方、猫では意識レベルの低下を伴わない不動化が認められ、呼

吸抑制や嘔吐は生じなかった。また、猫では何れの用量においても“opioid mania”と呼ばれるような興奮や攻撃的反応は観察されなかった (表1)。

表1. 犬猫におけるモルヒネ静脈内単回投与後の変化

観察項目	モルヒネ投与量 (mg/kg)							
	犬 (n=6)				猫 (n=6)			
	0.3	0.6	1.2	2.4	0.3	0.6	1.2	2.4
活動性								
正常	4	3	0	0	2	0	0	0
低下	2	3	6	6	4	6	6	6
上昇	0	0	0	0	0	0	0	0
姿勢								
正常	6	5	3	0	6	6	6	6
腹臥位	0	1	3	5	0	0	0	0
横臥位	0	0	0	1	0	0	0	0
多幸福感	0	0	0	0	3	6	6	6
嘔吐	1	1	2	3	0	0	0	0
散瞳	0	0	0	0	6	6	6	6
排便	3	2	2	4	0	0	0	0
排尿	1	3	2	1	0	0	0	0
呼吸抑制	1	1	2	6	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0

表2. 犬猫におけるフェンタニル静脈内単回投与後の変化

観察項目	フェンタニル投与量 (μg/kg)							
	犬 (n=6)				猫 (n=6)			
	5	10	20	40	5	10	20	40
活動性								
正常	4	4	2	0	4	3	0	0
低下	2	2	4	6	0	0	0	0
上昇	0	0	0	0	2	3	6	6
姿勢								
正常	5	4	2	0	6	6	6	6
腹臥位	1	2	4	4	0	0	0	0
横臥位	0	0	0	2	0	0	0	0
多幸福感	0	0	0	0	2	3	4	3
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0
散瞳	0	0	0	0	6	6	6	6
排便	1	4	4	4	0	0	0	0
排尿	1	3	3	3	0	0	0	0
呼吸抑制	0	0	5	6	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	0	6	0	0	0	0

フェンタニル (5、10、20、40 μg/kg) を静脈内投与すると、犬では用量依存性に活動性の低下が認められ、高用量では腹臥

位や横臥位になり意識レベルが低下する個体も認められた。また、用量依存性にチアノーゼを伴う重度の呼吸抑制が発現したが、嘔吐は発現しなかった。対して、猫では高用量のフェンタニルにより、一過性に活動性が上昇したものの、興奮や攻撃的反応は生じなかった。また、呼吸抑制や嘔吐は認められなかった（表 2）。

以上の結果から、オピオイドは犬に対して、意識レベルや活動性を用量依存性に強く低下させ、呼吸抑制や嘔吐などの副作用をもたらすのに対し、猫に対しては活動性に影響を与えるもの、意識レベルを低下させることはなく、明らかな呼吸抑制や嘔吐などの副作用も生じないことが明らかとなった。比較的高用量のオピオイドを猫に投与しても、過去に報告された“opioid mania”と呼ばれるような興奮作用や攻撃的反応は観察されなかったため、侵害刺激遮断作用について検討する必要はあるものの、今後の獣医療において猫に対するオピオイドの積極的な使用、および疼痛管理の改善につながることを期待された。

（2）犬と猫における侵害刺激遮断作用の比較

フェンタニルの持続投与（5、10、20、40、80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ）により、犬ではイソフルランの MAC-BAR はフェンタニルの血中濃度依存性に約 75% まで低下し、天井効果に達した。一方、猫では約 38% までしか低下せず、天上効果に達した（図 1）。

フェンタニルが侵害刺激の末梢から中枢への伝達を阻害して、心拍数や血圧の上昇といった自律神経系の反応を抑制することにより、MAC-BAR が低下すると考えられることから、猫におけるフェンタニルの侵害刺激遮断作用は、犬に比べて弱い可能性が示された。また、猫では血漿中濃度を

上昇させても犬と同程度の効果が得られないことから、オピオイドの作用には質的な違いがあることも示唆された（図 2）。

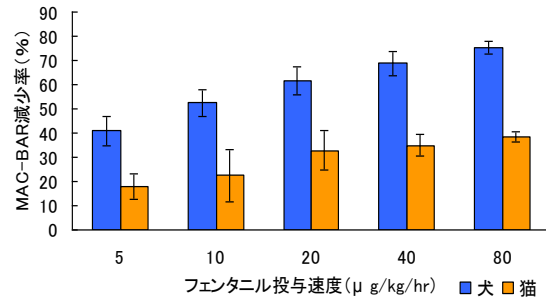


図 1. フェンタニル投与速度とイソフルラン MAC-BAR 減少率の関係

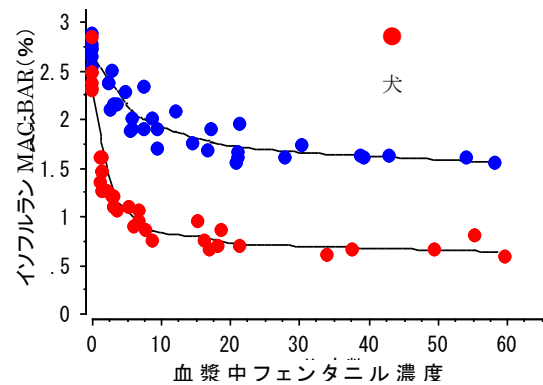


図 2. 血漿中フェンタニル濃度とイソフルラン MAC-BAR の関係

手術症例における検討では、犬の症例では術中の血中コルチゾール濃度、血糖値、心拍数、血圧は大きな変動がなく、安定していたため、フェンタニルの併用により、手術による侵害刺激の伝達を十分に抑制できたと考えられた。一方、猫の症例では、術中の血中コルチゾール濃度は安定していたが、血糖値は手術開始時より上昇を続けた。また、血圧と心拍数は手術開始時より上昇し、心拍数は大きく上昇する個体が多かった。以上の結果から、猫では手術刺激による神経内分泌反応をフェンタニルの投与により十分には抑制できないことが示唆された。フェンタニルの侵害刺激遮

断作用が猫では弱いことが示唆されたため、猫の手術においてはオピオイド以外にも、鎮痛作用を持つ薬剤を併用することが望ましいことも示唆された。

(3) 犬と猫におけるオピオイドの薬物動態の比較

健常な犬と猫にモルヒネ (0.6mg/kg)、フェンタニル (10 μ g/kg)、レミフェンタニル (1.5 μ g/kg/min、5分間持続投与) を投与して薬物動態を検討した。モルヒネ投与後の血中濃度は、常に猫では犬よりも高い濃度を維持し (図3)、全身クリアランスは犬で 96mL/min/kg、猫で 35mL/min/kg であり、半減期は犬 70分に対して猫 81分であった。一方、モルヒネの代謝産物 (M3G、M6G) は犬では M3G が検出されたが M6G は検出されず、猫では M3G、M6G とともに検出されなかった。犬における M3G の作用や猫におけるモルヒネの代謝系路に関しては今後、検討が必要である。

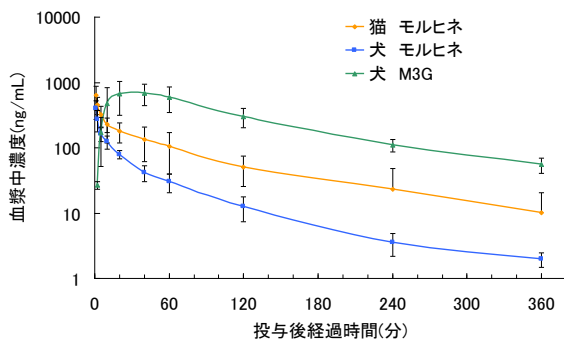


図3 モルヒネ 0.6mg/kg 静脈内単回投与後の血漿中モルヒネ、M3G 濃度の変化

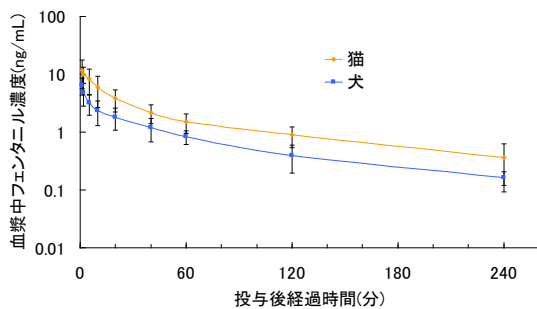


図4 フェンタニル 10 μ g/kg 静脈内単回投与後の血漿中フェンタニル濃度の変化

フェンタニル投与後の血中濃度も、常に猫で犬よりも高い濃度を維持し (図4)、全身クリアランスは犬 65mL/min/kg、猫 35mL/min/kg であり、半減期は犬で 48分、猫で 83分であった。

レミフェンタニル投与中および投与後、猫の血中濃度は常に犬よりも低い濃度で推移し、全身クリアランスは猫で 289mL/min/kg、犬で 83mL/min/kg であり、半減期は猫で 3.6分、犬では 6.1分であった (図5)。

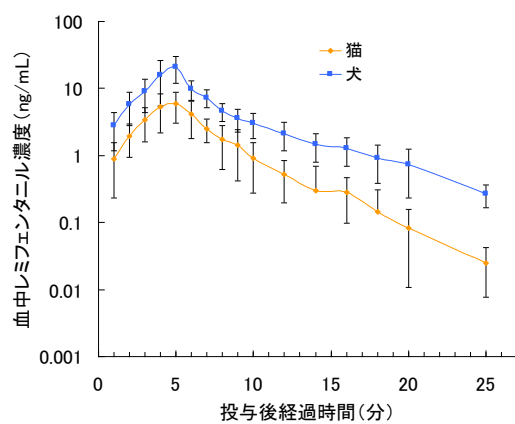


図5 レミフェンタニル 1.5 μ g/kg/min 静脈内持続投与後の血中レミフェンタニル濃度の変化

レミフェンタニル投与後、犬の活動性は低下したが、猫の活動性は一過性に上昇し、活動性の変化と血中濃度の変化には関連性がみられた。モルヒネとフェンタニルは主に肝臓で代謝されることから薬物動態の違いは、肝血漿流量の違い、薬物代謝酵素の活性あるいは量や種類の違いにより生じることが考えられた。一方、レミフェンタニルは血中の非特異的エステラーゼにより代謝されるため、血中の非特異的エステラーゼの活性や含有量に違いがあり、薬物動態の違いが生じた可能性が示唆された。また、犬と猫におけるモルヒネ、フェンタニル投与後の意識状態および行動変化の違いと血中濃度の違いから、血中濃

度そのものの高さが中枢神経作用の種差にある程度影響することが示唆されたが、レミフェンタニル投与後に観察された犬と猫における反応の違いからは、血中濃度以外に作用の種差に影響する要因がある可能性が示唆された。

結論

以上の結果より、犬と猫におけるオピオイドの作用のうち、意識や行動におよぼす作用や侵害刺激遮断作用といった中枢神経作用、あるいは呼吸抑制や嘔吐などの作用に、大きく違いがあることが明らかとなった。オピオイドは、犬では十分な侵害刺激遮断作用と鎮静作用を発揮するが、同時に用量依存性に呼吸抑制や嘔吐などの副作用をもたらすことが明らかとなった。一方、猫では、オピオイドの侵害刺激遮断作用は弱い、呼吸抑制や嘔吐など副作用の危険性も低いことが明らかとなった。また、副作用のうち最も懸念されていた興奮作用や攻撃反応は、本検討で用いた臨床用量、あるいは臨床用量を超過する用量においても認められなかった。一方、犬と猫における中枢神経作用の違いには、薬物動態の違いも一部関係していると思われたが、その他の要因の方が大きいと考えられた。今後さらに、中枢神経系におけるオピオイド受容体の分布、オピオイド受容体の機能などの違いについて検討を加える必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

1. Comparison of behavioral effects of morphine and fentanyl in dogs and cats.
Kamata M, Nagahama S, Kakishima K, Sasaki

N, Nishimura R. J. Vet. Med. Sci.
74:231-234 (2012)

[学会発表] (計2件)

1. 鎌田 正利、長濱 正太郎、飯塚 智也、柳川 将志、柿嶌 圭、佐々木 伸雄、西村 亮平、モルヒネ、フェンタニルの静脈内投与が犬と猫の意識および行動におよぼす影響の比較、第82回獣医麻酔外科学会、2011年6月11日、大宮

2. 鎌田 正利、長濱 正太郎、西尾 忠、金澤 秀子、飯塚 智也、柳川 将志、柿嶌 圭、佐々木 伸雄、西村 亮平、フェンタニル静脈内持続投与が猫のイソフルランのMAC-BAR: minimum alveolar concentration-blocking adrenergic responses に及ぼす影響、第83回獣医麻酔外科学会、2011年12月3日、名古屋

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 亮平 (NISHIMURA RYOHEI)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授
研究者番号: 80172708

(2) 研究分担者

長濱 正太郎 (NAGAHAMA SHOTARO)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教
研究者番号: 70456177

(3) 連携研究者

堀 正敏 (HORI MASATOSHI)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
研究者番号: 70211547